



Preparation of Nanoparticle/Gelatin Composite Porous Materials for Photothermal Cancer Therapy

著者	張 晶
発行年	2017
その他のタイトル	がん光熱療法のためのナノ粒子/ゼラチンの複合多孔質材料の作製
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2016
報告番号	12102甲第8056号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00148148

氏 名	Jing Zhang
学 位 の 種 類	博 士 (工学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 8056 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 29 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
審 査 研 究 科	数理物質科学研究科
学 位 論 文 題 目	Preparation of Nanoparticle/Gelatin Composite Porous Materials for Photothermal Cancer Therapy (がん光熱療法のためのナノ粒子/ゼラチンの複合多孔質材料の作製)
主 査	筑波大学教授(連係大学院) 博士(工学) 陳 国平
副 査	筑波大学教授 工学博士 金 熙榮
副 査	筑波大学准教授(連係大学院) 博士(工学) 田口 哲志
副 査	筑波大学准教授(連係大学院) 博士(工学) 荏原 充宏

論 文 の 要 旨

本論文は、がん光熱療法のために、光熱効果をもつ磁性酸化鉄ナノ粒子及び金ナノ粒子を生体吸収性高分子のゼラチンの多孔質材料と複合化し、本複合材料で培養したがん細胞を近赤外光照射により殺傷する発熱する効果を明らかにしたものである。

第1章では、本論文の研究背景として、がん治療の方法、特に光熱療法及び光熱療法に用いられるナノ粒子、ナノ粒子のキャリアーが先行研究に基づいてまとめられている。そしてこれらの背景を踏まえ、従来の材料が抱える問題点を明確化し、問題を解決するための材料設計を提示し、本論文の研究全体を貫く目的が述べられている。

第2章は、磁性酸化鉄ナノ粒子とゼラチンの複合多孔質材料の作製及び複合材料によるがん細胞の殺傷効果を扱ったものである。まず、氷微粒子を四酸化三鉄ナノ粒子(Fe_3O_4)とゼラチン(Gel)の混合溶液に添加し、混合物を凍結乾燥し、架橋することにより、孔径や形状が制御された連通孔を有する複合多孔質材料が得られた。本複合多孔質材料は磁性酸化鉄ナノ粒子と同様に近赤外領域に強い吸収を有し、照射により複合多孔質材料中の溶液の局所温度は増加した。近赤外光を未照射の場合は、細胞は複合多孔質材料に接着、増殖したことから、複合多孔質材料はすぐれた生体親和性を示した。複合多孔質材料で培養したがん細胞を近赤外光照射により殺傷することが出来た。また、がん細胞を殺傷する効果は近赤外の繰り返し照射により向上した。実験結果から、磁性酸化鉄ナノ粒子とゼラチンの複合多孔質材料に閉じこまれたがん細胞を近赤外光照射による局所の温度上昇により殺傷し、その殺傷効果を繰り返し照射により向上することを明らかにしている。

第3章では、がん細胞をターゲティングするために、標的リガンドである葉酸（FA）を磁性酸化鉄ナノ粒子とゼラチンの複合多孔質材料に導入し、がん細胞を捕捉し、効率的に殺傷する複合多孔質材料の作製及び効果について述べられている。ポリ-L-リジンとゼラチンの混合溶液に磁性酸化鉄ナノ粒子を添加し、凍結乾燥及び架橋処理より、磁性酸化鉄ナノ粒子とゼラチンとポリ-L-リジンの複合多孔質材料を作製した。ポリ-L-リジンの添加量を変えることにより、複合多孔質材料に含まれるアミノ基含有量が異なる4種類の複合多孔質材料を調製した。さらに、このアミノ基に葉酸を化学結合させることにより、葉酸の導入量が異なる4種類の Gel/Fe₃O₄-FA 複合多孔質材料を作製した。細胞実験により、Gel/Fe₃O₄-FA 複合多孔質材料は効率良くがん細胞を捕捉し、捕捉したがん細胞を近赤外光照射により殺傷したことを明らかにしている。

第4章では、局在表面プラズモン共鳴の吸収を制御できる金ナノ粒子とゼラチンの複合多孔質材料の作製及びそのがん細胞殺傷効果について述べられている。直径 35, 65, 115 nm の星型金ナノ粒子（金ナノスター）と長軸長が 35, 65, 115 nm の金ナノロッド、すなわち計6種類の金ナノ粒子を作製し、それぞれゼラチンとの複合多孔質材料を作製した。得られた複合多孔質材料はがん細胞の接着を促進し、近赤外光照射により多孔質材料の局所温度は直ちに上昇した。光熱変換効率及びがん細胞殺傷効果は金ナノ粒子のサイズと形状に依存したことを明らかにしている。金ナノスターとゼラチンの複合多孔質材料は近赤外領域において幅広い吸収を有し、高い光熱変換効率及びがん細胞殺傷効果を有した。65 nm の金ナノロッドとゼラチンの複合多孔質材料は最も高い光熱変換効率及びがん細胞殺傷効果を示した。これらの結果はナノ粒子の形状及びサイズは光熱療法に用いられる材料の機能に影響するファクターであることを示したものである。

第5章では、これまでに述べた内容の総括と今後の展望について述べられている。本論文のナノ粒子とゼラチンの複合多孔質材料を利用することにより、がん細胞を複合多孔質材料に封じ込め、近赤外光照射により上昇した局所的の温度でがん細胞を効率的に殺傷することができた。一連の研究結果はがん治療のための多孔質材料の設計及び作製に役立つと述べられている。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

本論文は、近赤外光照射により発熱するナノ粒子を利用し、生体吸収性をもつゼラチンの多孔質材料と複合化することにより、がん細胞を多孔質材料に接着させた後、殺傷するがん光熱療法の複合多孔質材料について述べたものである。まず、磁性酸化鉄ナノ粒子とゼラチンの複合多孔質材料を作製し、複合多孔質材料における細胞の接着、近赤外光照射による局所温度の上昇及びがん細胞の殺傷効果を明らかにした。本複合多孔質材料の特長である光照射と昇温の繰り返し効果を確認できた。また、がん細胞を効率的に多孔質材料に捕捉するために、がん細胞の標的リガンドとして知られる葉酸を複合多孔質材料に導入し、磁性酸化鉄ナノ粒子、ゼラチン、葉酸からなる複合多孔質材料が高いがん細胞捕捉効果及び殺傷効果をもつことを確認した。さらに、サイズ及び形状が異なる6種類の金ナノ粒子をゼラチンと複合化した多孔質材料を作製し、光熱療法に用いられる金ナノ粒子のサイズ及び形状が光熱変換効率及びがん細胞殺傷効果に与える影響を明らかにしている。これらの研究成果は、近赤外

光照射による多孔質材料内の局所温度を上昇させ、がん細胞を効率的に殺傷することを示したものである。これらは、がん治療のための多孔質材料の設計・作製において重要な学術的貢献を果たしうる。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として十分な学術的価値をもつものと認める。

〔最終試験結果〕

平成29年2月14日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。